



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Fallots tetrad hos hund och människa

Embryologi, genetik och diagnostik

Emma Palmér

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:66

Fallots tetrad hos hund och människa – embryologi, genetik och diagnostik

Tetralogy of Fallot in dogs and humans – embryology, genetics and diagnostics

Emma Palmér

Handledare: Elisabeth Persson, institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:66

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Fallots tetrad, hund, embryonalutveckling, medfödda hjärtfel

Key words: tetralogy of Fallot, canine, embryonic development, congenital heart disease

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	
SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
TIDIG EMBRYONALUTVECKLING	3
<i>Ovulation, befruktning, klyvning</i>	3
<i>Blastulation</i>	4
<i>Gastrulation</i>	4
<i>Neurulation</i>	4
Tabell 1. Översikt av hundens embryonalutveckling	5
HJÄRTATS UTVECKLING	6
<i>Kardiogeniska plattan och bildning av endocardrör</i>	6
<i>Septering av hjärtats hålrum - utveckling till ett fyrekammarhjärta</i>	8
Tabell 2. Strukturer i hjärtat hos embryot jämfört med det färdigutvecklade hjärtat	9
KONGENITALA HJÄRTMISSBILDNINGAR	9
<i>Prevalens och vanliga missbildningar</i>	9
FALLOTS TETRAD	10
<i>Etiologi – genetisk bakgrund</i>	11
Tabell 3. Gener involverade i hjärtats utveckling	13
<i>Diagnostik</i>	14
<i>Behandling/kirurgi</i>	14
DISKUSSION	15
LITTERATURFÖRTECKNING	17

SAMMANFATTNING

Hos människa är anomalier i hjärtat bland de vanligaste medfödda missbildningarna. Även hos hund är medfödda missbildningar i hjärtat relativt vanliga men prevalensen skiljer sig både mellan renrasiga hundar och korsningar samt mellan olika raser.

Fallots tetrad (TOF) är en av missbildningarna som kan ses i hjärtat. TOF räknas till en grupp av missbildningar som kallas conotruncala defekter (CTD) vilket är medfödda missbildningar som drabbar de stora artärerna och de ventrikulära utflödesvägarna. I TOF ses fyra sammanhängande defekter: ventrikulär septumdefekt, ridande aorta, pulmonalisstenos och sekundär hypertrofi av höger kammare. Defekterna uppstår tidigt under embryonalutvecklingen då hjärtat är det första organet som bildas och har en funktion i embryot. Under septumbildningen i hjärtat uppstår ett fel i de strukturer som ska bilda skiljeväggarna. Aortan och lungartären avdelas felaktigt och skiljeväggen mellan kamrarna sluts inte fullständigt. Konsekvensen, efter födelsen, blir att syrefattigt blod shuntas över från höger till vänster kammare via septumdefekten. Det ökade motståndet i truncus pulmonalis gör att syrefattigt blod kan ta sig ut i det systemiska kretsloppet och hunden drabbas av syrebrist. Missbildningarna och den följande syrebristen ger alltid kliniska symptom. Symptomen uppkommer ofta under det första levnadsåret men varierar i grad beroende på hur allvarlig förträngningen i lungartären är. Symptom kan vara ansträngningsintolerans, cyanos, utmattning, dyspné, polycytemi, synkope och dålig tillväxt. Vissa hundraser verkar vara predisponerade för TOF, däribland keeshond och engelsk bulldogg. TOF förekommer även hos människa och i detta arbete undersöks om det finns belägg för en genetisk predisposition.

CTD förekommer både hos människa och hund, flera studier visar att dessa defekter både är genetiskt och embryologiskt besläktade men det är svårt att avgöra den exakta genetiska orsaken. Troligen rör det sig om en komplex, polygenetisk nedärvning där flera gener samverkar i utvecklingen av missbildningarna. En ny studie har visat att det skulle kunna röra sig om problem i den alternativa splitsningen, en viktig process som reglerar hjärtats utveckling hos däggdjur. Tydligt är att ytterligare forskning krävs på området, dels för att avgöra exakt vilka gener som är inblandade men också för att undersöka om samma gener orsakar defekterna hos både hund och människa.

På humansidan finns enkla och säkra metoder för att prenatalt diagnosticera TOF, vilket kan göras redan i vecka 24. Efter födelsen sker behandling/kirurgisk korrektion av defekterna rutinmässigt. I detta arbete undersöktes om det finns liknande diagnostiska/kirurgiska metoder utvecklade för hund. Resultatet visade att det finns flera kirurgiska metoder men att operationerna både är dyra, riskfyllda och att de inte verkar utföras rutinmässigt på hund. De artiklar som hittades gällande kirurgi var skrivna av japanska och amerikanska författare vilket möjligen kan indikera att det främst är i dessa länder som kirurgi varit aktuellt. Det verkar inte heller möjligt att prenatalt diagnosticera TOF hos hund, trots att ultraljud anses vara säkert för att bedöma fostrens livsduglighet. Hos människa används ultraljud/Doppler och korrekt prenatal diagnos av CTD/TOF ställs i 77 % av fallen. Efter födelsen finns dock flera välutvecklade metoder för att diagnosticera CTD/TOF hos hund, däribland röntgen och oselektiv angiografi. Även ultraljud/Doppler kan användas.

SUMMARY

In humans, anomalies in the heart are amongst the most common birth defects. Congenital heart defects are also common in dogs, but the prevalence differs between pure breeds and mixed breeds and between different pure breeds. Tetralogy of Fallot, TOF, is one of the anomalies seen in the heart and is characterized by four associated defects: ventricular septal defect, overriding aorta, pulmonic stenosis and subsequent right ventricular hypertrophy. TOF is part of a group of malformations called conotruncal defects, CTDs, which affect the great arteries and the ventricular outflow tract.

The heart is the first organ to form and to have a function in the embryo and therefore these defects evolve early. An error occurs during the cardiac septation and the structures that form the partitions in the heart will be malformed. As a result, truncus arteriosus will not be divided properly. This leads to an overriding aorta and pulmonic stenosis. In addition, the septal wall between the ventricles will not be able to close fully, leading to VSD. The malformations allow, after birth, de-oxygenated blood to flow from the right ventricle into the left, and on to the systemic circulation. Due to the hypoxaemia, the dog suffers from different clinical symptoms, which will vary in degree depending on the severity of the pulmonic stenosis. The clinical signs are often evident early in life and include intolerance to exercise, cyanosis, dyspnoea, fatigue, polycythemia, poor growth and syncopal periods/tet spells. Some breeds, as Keeshond and English bulldog, appear to have a predisposition for TOF. TOF and other conotruncal defects also occur in humans and this review examines if there is evidence for a genetic predisposition.

Conotruncal defects are seen in both humans and dogs. Several studies have shown that these defects are related in both embryonic development and hereditary background, but the exact genetic origin is hard to define. The most probable explanation is that the cause is polygenetic and that several different genes coincide in an interaction network affecting cardiac development. A new report suggest that alternative splicing may be involved and affect several different genes necessary for regulation of cardiac development. Further research is required in the field, to decide which specific genes that are involved but also to investigate if the same genes are responsible for CTD in both humans and dogs.

In human medicine, simple and safe methods are used to diagnose TOF as early as week 24 of gestation. After birth, treatment/surgical correction is performed routinely. This literature review investigates if there is similar diagnostic and surgical methods developed for dogs. The result showed that there are several different surgical methods developed, but the procedures are both expensive and risky, and do not seem to be performed regularly. All the articles regarding surgery used in this review are written by Japanese or American authors. This fact could perhaps suggest that surgical procedures are very uncommon and only being performed in a few countries. No articles were found regarding prenatal diagnosis of TOF in dogs, even though sonography is considered to be a safe method for evaluation of fetal viability. In humans, correct prenatal diagnosis for TOF and other CTDs is achieved in 77 % of the cases, using sonography/echocardiography/Doppler. In dogs, it is possible to make a postnatal diagnosis of TOF by using sonography/ echocardiography/Doppler. It is also possible to use survey radiographs and non-selective angiography.

INLEDNING

Inom humanmedicinen är defekter i hjärtat bland de vanligaste kongenitala missbildningarna (Sadler *et al.*, 2005; Hyun & Park, 2006). Även hos hund är medfödda missbildningar i hjärtat relativt vanliga men prevalensen skiljer sig både mellan renrasiga hundar och korsningar samt mellan olika hundraser (Tidholm, 1997; Schrope, 2015).

Conotruncala defekter (CTD) är en grupp av medfödda missbildningar som drabbar de stora artärerna och deras ventrikulära utflödesvägar i hjärtat. Till denna grupp av missbildningar räknas enskilda ventrikulära septumdefekter och persisterande truncus arteriosus men också Fallots tetrad (TOF) (Werner *et al.*, 2005). I Fallots tetrad ses en sammanhängande kombination av fyra olika defekter: ventrikulär septumdefekt, ridande aorta, pulmonalisstenos och sekundär hypertrofi av höger kammare. TOF och andra conotruncala defekter förekommer hos både människa och hund. I detta arbete undersöks den embryonala bakgrunden och om det finns belägg för en genetisk predisposition.

Ungefär hälften av alla barn som föds med TOF dör under sitt första levnadsår om de inte får adekvat vård (Sunnegårdh, 2010). På humansidan finns dock enkla och säkra metoder för att diagnosticera TOF redan i livmodern och efter födelsen sker behandling och kirurgisk korrektion av defekterna rutinmässigt (Hornberger *et al.*, 1995; Tometzki *et al.*, 1999; Sunnegårdh, 2010). Detta arbete undersöker också om det finns liknande diagnostiska och kirurgiska metoder utvecklade för hund.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har gjorts i databaserna PubMed och Web of Science. De sökord som huvudsakligen har använts är congenital, birth, cardiac, heart, defect, malformation, anomaly, dog, canine, prevalence, embryology, fetal, prenatal, early, development, tetralogy of Fallot, TOF samt conotruncal i olika kombinationer. Den embryonala bakgrunden har skrivits med hjälp av läroböcker av (Evans, 1993; Sadler *et al.*, 2005; McGeady *et al.*, 2006; Hyttel *et al.*, 2010; Robinson & Robinson, 2016), samt en artikel av Pretzer (2008) och medicinska riktlinjer (Sunnegårdh, 2010).

TIDIG EMBRYONALUTVECKLING

Från befruktat ägg till färdigutvecklad hundvalp, redo att födas, tar det i genomsnitt 61 dagar. Dräktighetens dag 0 räknas från LH-toppen, då nivåerna av luteiniserande hormon (LH) i serum är som högst. Från LH-toppen tar det i genomsnitt två dagar till ovulation. Den totala tiden för dräktighet hos hund rapporteras därför vara 63-65 dagar.

Ovulation, befruktning, klyvning

LH-toppen bidrar till att flera mogna folliklar i äggstocken rupturerar och ovulation sker. Oocyterna som omges av follikelceller och ett skyddande glykoproteinlager (zona pellucida), vandrar genom äggledaren för befruktning. Den befruktade äggcellen, zygoten, delar sig och ger snabbt upphov till ett stort antal identiska celler. Varje klyvning genererar två celler, blastomerer, hälften så stora som ursprungscellen. Vid 16-32 blastomerer kallas embryot för morula, en kompakt cellmassa omgiven av zona pellucida.

Blastulation

Vandringen genom äggledaren ner mot livmodern tar 7-10 dagar. Innan placentabildning rör sig embryot fritt och utvecklas vidare till en ihålig, vätskefylld blastocyst bestående av två distinkta cellager samt blastocoel. Den inre cellmassan, embryoblasten, ger upphov till embryot och de yttre trofoblastcellerna bidrar till bildning av placentan. Kring dag 17 sker fixering och implantation i livmoderslemhinnan. Rapporter har visat att embryon kan nå livmodern redan vid 16-cellsstadiet, vanligare verkar dock vara att embryot har hunnit utvecklats till morula eller tidig blastocyst. Cellerna i den inre cellmassan i blastocysten differentieras och bildar embryonalplattan som till en början består av två skikt: ett inre, ventralt lager med hypoblastceller och ett yttre, dorsalt lager med epiblastceller.

Gastrulation

Epiblasten börjar förtjockas i den kaudala änden och bildar en sträng, primitivstrimman, vilket är det första tecknet på en längdaxel hos embryot. Från primitivstrimman migrerar celler ut lateralt och växer vidare kranialt, lateralt om primitivknutan, mellan epiblast och hypoblast. Från att ha varit didermisk består nu embryonalplattan av tre tydliga lager/groddblad och kallas gastrula. Det yttre groddbladet/ektodermet, som uppstår från epiblasten kommer att bilda epidermis, nervvävnad m.m. Från endodermet/inre groddbladet, bildas embryots gastrointestinkanalen som blir epitel i tarm, lever, bukspottkörtel, sköldkörtel, luftstrupe, lungor m.m. Mesodermet/mellersta groddbladet, bildar urogenitalorgan, muskler, skelett, endotel, lymfkärl, blod, hjärta m.m.

Neurulation

Celler från primitivknutan växer fram i kranial riktning mellan epiblast och hypoblast och bildar ryggsträngen, notochorden. Dorsalt om notochorden, i ektodermet, bildas neuralplattan. Cellerna i neuralplattan kommer att bukta neråt i mesodermet och bilda en längsgående försänkning, vars laterala veck sedan successivt försluts. Detta är neuralröret - grunden för nervsystemet. Under tiden neuralröret försluts kommer ektodermala celler från området där vecken möts att migrera ut i mesodermet och bilda så kallade neurallistceller, vilka utgör delar av bland annat nervsystemet och vissa strukturer i hjärtat. Mesodermet på båda sidor om neuralröret bildar somiter, transitoriska embryonala strukturer som formar muskler, skelett och underhud.

För en översikt av hundens embryonalutveckling se tabell 1.

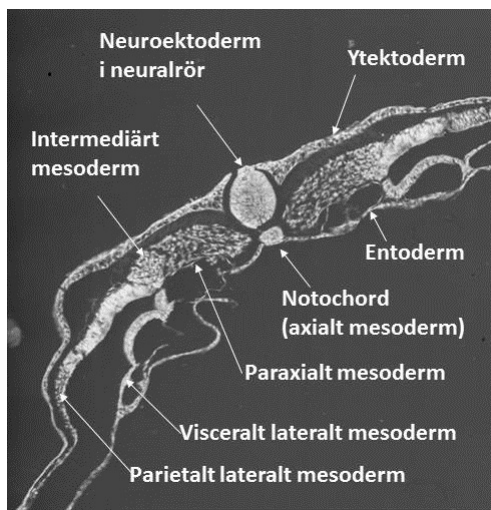
Tabell 1. Översikt av hundens embryonalutveckling

Dag*	Utveckling	Stadium
1-7	Befruktning, klyvning	Zygot (→ blastomerer)
8-11	Klyvning	Morula, 8-64 celler
12-16	Distinkt indelning: inre cellmassa, yttre trofoblastceller, storleksökning	Blastocyst
7-18	Implantation, zona pellucida försvinner, neuralplatta, primitivstrimma	Blastocyst
19-20	Neuralröret sluts, första somiterna bildas	Gastrula
21	16 somiter, C-format embryo, tydlig hjärtnopp, mellantarm, amnion sluts, allantois börjar utvecklas	Embryo
23	32 somiter, tre gälbågar, anlag för fram- och bakben, anlag för ögon, öron, lever, mandibula och maxilla	Embryo
24	Genitaltuberkel	Embryo
25	49 somiter, fjärde gälbågen, mjölklist, anlagen till extremiteterna paddelformade, dentallamina bildas, brosk bildas i de vertebrala elementen	Embryo
28	Första ossifikationerna sker	Embryo
30-33	Differentiering av hanliga gonader har skett, yttre könsorgan börjar anläggas, ögonlock, ytteröra, känselhår, fysiologiskt umbilikalbräck, fem par bröstvårtor	Embryo
33	Ossifikation fortsätter, tänder börjar bildas, gomspalten sluts, digiter på baktass	Embryo
35	Embryonalperiod avslutas, organogenes färdig, fostret känns igen som hund, externa könsorgan, ögat nästan slutet, ossifikation	Foster
36-39	Känselhår, mesonefros tillbakabildas	Foster
40	Ögon sluts, fysiologiskt umbilikalbräck försvinner/tarmen tillbaka till bukhålan	Foster
43	Hårfolliklar på huvud, tår på framtass, ossifikation	Foster
44-46	Päls och färgteckning börjar framträda, scrotum och labia syns tydligt, kalcifikation av tänder, ossifikation	Foster
50-54	All kroppsbehåring färdig, kroppen välproportionerad, hos hanar utvecklas penis ytterligare, ossifikation	Foster
55-57	Ytterligare kalcifikation av tänder, ossifikation	Foster
60-63	Valpning	Valp

*Dagsangivelserna är ungefärliga då det är svårt att avgöra exakt när befruktning sker och embryonalutveckling börjar, uppgifterna skiljer sig något mellan källorna (Evans, 1993; Hyttel *et al.*, 2010)

HJÄRTATS UTVECKLING

Det första organsystemet som bildas och har en funktion i embryot är hjärt- och kärlsystemet (Tidholm, 1997; Hyttel *et al.*, 2010).



Mesodermet delas under utvecklingen in i:

- Axialt mesoderm - notochord
- Paraxialt mesoderm - somiter
- Intermediärt mesoderm - urogenitalorgan
- Lateralt mesoderm
 - parietalt/somatiskt
 - visceralt/splanchniskt

Figur 1. Mesodermets utveckling (Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi, SLU).

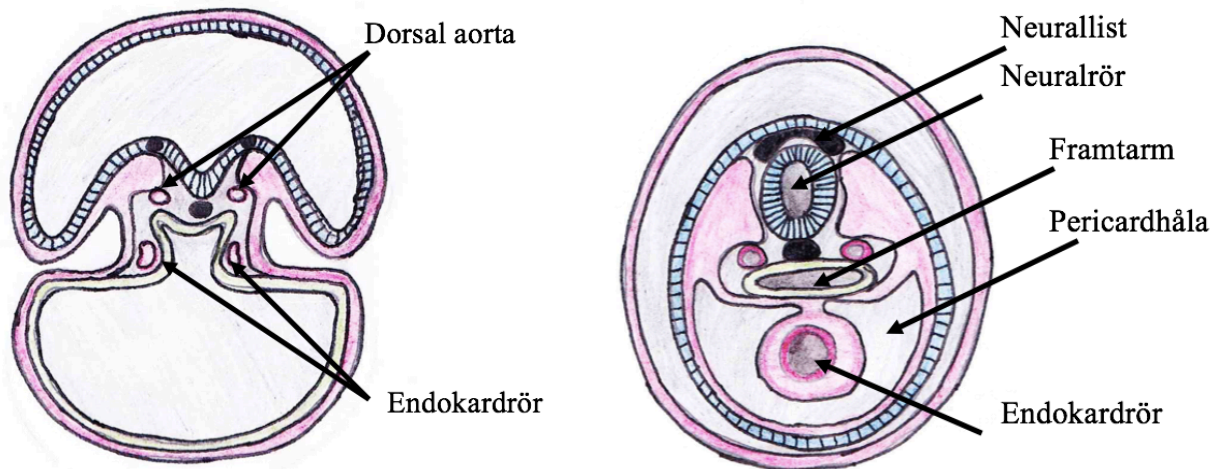
I både de vänstra och högra delarna av det laterala mesodermet kommer små vätskefyllda hålrum, coelom, att börja bildas. Dessa intraembryonala coelom leder till att det laterala mesodermet delas upp i en parietal/somatisk del och en visceral/splanchnisk del, se figur 1. Det parietala/somatiska mesodermet är grunden för parietala hinnor i kroppshålornas väggar såsom pleura, pericardium och peritoneum, medan det splanchniska mesodermet är grunden för de delar av kroppshinnorna som bekläder organen. Ur det splanchniska mesodermet bildas också vävnader i tarmvägg och luftvägar (utom epitel) samt mesenterium, blodceller och endotel. Härifrån bildas också epicardium, myocardium och endocardium vilka tillsammans utgör hjärtat.

Kardiogeniska plattan och bildning av endocardrör

De två coelomen på båda sidorna av det laterala mesodermet kommer att smälta samman och bilda ett gemensamt, hästskoformat hålrum kranialt om neuralplattan. Ventralt om det hästskoformade coelomet bildar grupper av celler från det splanchniska mesodermet grunden till det som skall komma att bli hjärtat - den kardiogeniska plattan. Utvecklingen av hjärtat börjar kring dag 18, då angiogenetiska celler från den kardiogeniska plattan växer samman och bildar två separata endocardrör. Simultant med bildningen av de två endocardrören bildas även två andra rör dorsalt i mesodermet vilket är de dorsala aortorna. De två aorta-rören böjs och formar dorsoventrala loopar som är de första aortabågarna, vilka senare kopplas ihop med endocardrören i den kraniala änden.

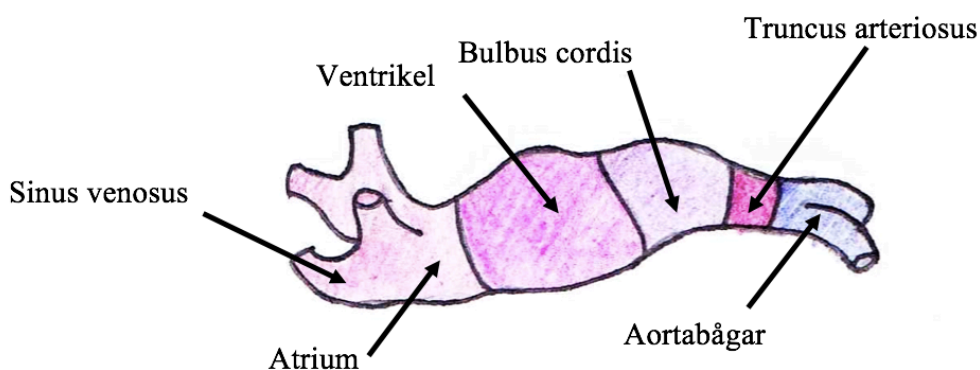
Då kroppskrökningen sker böjs embryonalplattan ihop i flera riktningar, lateralt och kranialt-kaudalt. Den laterala krökningen medför att de två endocardrören närmar sig varandra och gradvis sammansmälter till ett enkelt rör. Se figur 2. Den kraniala-kaudala krökningen och hjärnans snabba tillväxt för det primitiva hjärtat till en mera ventral/torakal position.

Hjärtröret är nu beläget kaudalt om munhålemembranet och hjärnan, ventralt om den primitiva tarmen/munhålan och dorsalt om coelomet.



Figur 2. Utveckling hos humana embryon. I bilden till vänster kan två separata endokardrör ses. I bilden till höger har den laterala kroppskrökningen medfört att de två rören sammansmält till ett gemensamt endokardrör. Bild av Emma Palmér modifierad efter original av (Sadler et al., 2005).

Samtidigt delas röret in i olika zoner: längst kranialt bulbus cordis, sedan den primitiva ventrikeln, atriumet och längst kaudalt sinus venosus. Se figur 3. Till sinus venosus ansluts tre par vener och det bildas två förgreningar, en till höger och en till vänster. De båda förgreningarna tar emot venöst blod från embryot och för det vidare in i det gemensamma atriumet. Närmast den primitiva ventrikeln sker en dilatation av bulbus cordis. Den del av bulbus cordis som ligger närmast truncus arteriosus och som inte dilaterar kallas conus cordis. Conus cordis och truncus arteriosus utgör grunden för de ventrikulära utflödesvägarna där blodet passerar på väg ut i de stora artärerna. Se tabell 2 för en översikt av vilka embryonala strukturer som ligger till grund för strukturerna i det färdigutvecklade hjärtat.



Figur 3. Det gemensamma endokardrörets indelning i olika zoner. Bild av Emma Palmér modifierad efter original av (Sadler et al., 2005).

Under vecka fyra kommer det primitiva hjärtat att börja slå, vilket tidigt kan ses på ultraljud. Rytmiska kontraktioner från atrium till ventrikel driver blodceller i en bestämd riktning och det första blodflödet uppstår. Samtidigt som de första hjärtslagen kommer ett tredje cellager att adderas till hjärtröret: epicardiet. Det intraembryonala coelomet kommer att bli

pericardhålan. Eftersom endocardröret bildas från det splanchniska mesodermet buktar det under tillväxten naturligt in i det som blir pericardhålan och får då epicardiet på sin yta.

Det primitiva hjärtat fortsätter att växa och kröks till slut runt sig själv i en loop. Till en början kröks hjärtröret till en U-form, med sammansvetsningen mellan den primitiva ventrikeln och bulbus cordis ventralt. När krökningen fortsätter antar hjärtröret en S-form där den primitiva ventrikeln växer till höger och rör sig i en kranial till kaudal riktning samtidigt som det primitiva atriet växer till vänster i en kaudal till kranial riktning. Utseendet börjar nu mera likna det vuxna hjärtat, men någon uppdelning mellan höger och vänster finns ännu inte, varken i atrium eller ventrikel.

Nyare studier har visat att endokardröret inte växer genom proliferation av redan befintliga celler utan att tillväxten sker genom tillskott av nya celler från det omgivande mesodermet vilka sedan differentieras till kardiomyocyter. Denna teori sammanfattas i en artikel från 2014 (Sylva *et al.*, 2014). Ibland delas den här samlingen av prekursorceller in i två grupper, där den ena gruppen av celler först bildar endokardröret och den andra gruppen i ett senare skede av utvecklingen utgör tillskottet av nya celler som får hjärtat att växa. Dessa två grupper/områden av celler kallas "first and second heartfield" och uppstår under gastrulationen då den kardiogeniska plattan befinner sig kranialt och lateralt om neuralplattan.

Septering av hjärtats hålrum - utveckling till ett fyrkammarhjärta

Hittills har hjärtat endast bestått av en krökt rörformig struktur men utvecklingen går vidare och indelningen till fyra separata rum med två utflödesvägar börjar. Bildningen av de olika skiljeväggarna sker simultant men hjärtat kommer under hela processen att kunna fortsätta pumpa runt blodet i embryot tack vare bildningen av olika öppningar i väggarna.

Mellan det gemensamma atriet och ventrikeln finns det en kanal, den atrioventrikulära kanalen (AV-kanalen). Kring kanalen hittas regioner av mesenkymal hjärtvävnad kallade endokardkuddar. Endokardkuddarna växer mot varandra, smälter samman och bildar septum intermedium vilket delar den gemensamma kanalen till två separata atrioventrikulära öppningar, en till höger och en till vänster.

Samtidigt fortsätter septumbildningen i atriet, septum primum växer från hjärtats tak ner mot endokardkuddarna. Till en början växer inte septum primum ihop med septum intermedium, utan ett litet hål kallat ostium primum kvarstår. När skiljeväggarna till slut sammansmälter slutar ostium primum och ett andra hål, ostium secundum, bildas genom apoptos. På detta sätt är det möjligt att upprätthålla blodflödet från höger förmak direkt över till vänster, eftersom lilla kretsloppet inte är i funktion under fosterstadiet. En andra skiljevägg, septum secundum, växer ner till höger om septum primum. Den här skiljeväggen sluter sig inte helt utan ett litet hål kvarstår här också. På detta sätt bildas foramen ovale, en öppning mellan höger och vänster förmak med en klaff bildad av septum primum.

Mesenkymal vävnad runt AV-kanalerna kommer att differentieras, proliferera och bilda en förtjockning. Just under denna förtjockning sker sedan en urgröpning av muskelvävnaden och på så sätt bildas bicuspidalis- och tricuspidalisklaffarna. Eftersom klaffarna bildas ur mesenkymal vävnad blir de naturligt förankrade till myocardet i ventrikelväggen. Muskulära

strängar som sammanbinder klaffarna till hjärtväggen bildas när ventrikelväggen gröps ur. De muskulära strängarna bildar papillarmuskulerna och differentieras också till kompakt bindväv som utgör chordae tendinae.

Septumbildningen mellan ventriklarna börjar med en lateral expansion och proliferation av muskelvävnad som sedan möts av en nedåtväxande skiljevägg bildad från endokardkuddarna kring AV-kanalen. På detta sätt bildas interventrikulärseptum, som alltså består av en muskulär och en membranös del. Inte heller denna skiljevägg sluts helt till en början utan ett hålrum, interventrikulärforamen, kvarstår och tillåter blodflöde mellan de två delarna av ventrikeln. Slutningen av hålrummet sker till sist genom proliferation av vävnad från septum intermedium, interventrikulärseptum och det septum som delar aorta och lungartär.

Conus cordis och truncus arteriosus delas av och bildar aorta och lungartär. Uppdelningen sker genom att endokardkuddar i det conotruncala området växer och smälter samman längs en mittlinje. De conotruncala endokardkuddarna bildas av ektodermala neurallistceller som vandrar ner från neuralveck i embryots primitiva bakhjärna. Septumväggen sammanfogas på ett spiralförmät sätt vilket leder till att kärnen vrids ett halvt varv, tvinnas runt varandra och växer ihop med interventrikulärseptum. På så sätt ansluts aortan till vänster kammare och lungartären till höger kammare. Semilunarklaffarna bildas där de stora artärerna lämnar hjärtat och består av subendotelial, mesenkymal vävnad med ursprung i neurallistcellerna.

Tabell 2. *Strukturer i hjärtat hos embryot jämfört med det färdigutvecklade hjärtat*

Struktur hos embryot	Struktur i det ”färdigutvecklade” hjärtat
Sinus venosus	Höger förmak, höger hjärtöra, coronar sinus, vena cava
Primitivt atrium	Vänster förmak, vänster hjärtöra, lungven
Primitiva ventrikeln	Vänster kammare
Bulbus cordis (conus cordis, truncus arteriosus)	Höger kammare, aortan, truncus pulmonalis

(Sadler *et al.*, 2005; McGeady *et al.*, 2006; Hyttel *et al.*, 2010; Sylva *et al.*, 2014)

KONGENITALA HJÄRTMISSBILDNINGAR

Prevalens och vanliga missbildningar

Vanliga kongenitala missbildningar i hjärtat inkluderar persisterande ductus arteriosus, pulmonalisstenos, aortastenos, atriala septumdefekter, ventrikulära septumdefekter, persisterande höger aortabåge, transposition av de stora artärerna, dysplasi av AV-klaffar, Fallots tetrad med flera (Stickle & Anderson, 1987; Tidholm, 1997; Sadler *et al.*, 2005; Hyun & Park, 2006; McGeady *et al.*, 2006; Hyttel *et al.*, 2010; Schrope, 2015; Robinson & Robinson, 2016).

Detta arbete fokuserar på conotruncala missbildningar och i synnerhet Fallots tetrad (TOF = tetralogy of Fallot).

På humansidan är anomalier i hjärtat bland de vanligaste kongenitala missbildningarna (Sadler *et al.*, 2005; Hyun & Park, 2006). Även hos hund är medfödda missbildningar i hjärtat relativt vanliga men prevalensen skiljer sig både mellan renrasiga hundar och korsningar samt

mellan olika hundraser (Tidholm, 1997; Schroepe, 2015). En nyligen skriven rapport från USA visar att prevalensen för medfödda hjärtfel är lägre än man tidigare trott. Resultatet i studien visade att endast 0,13 % av hundarna hade medfödda hjärtfel (Schroepe, 2015). Tidigare studier visar att prevalensen för medfödda hjärtfel hos både renrasiga hundar och korsningar varierar mellan 0,5 till 1 %, vilket Schroepe (2015) sammanfattar i sin artikel.

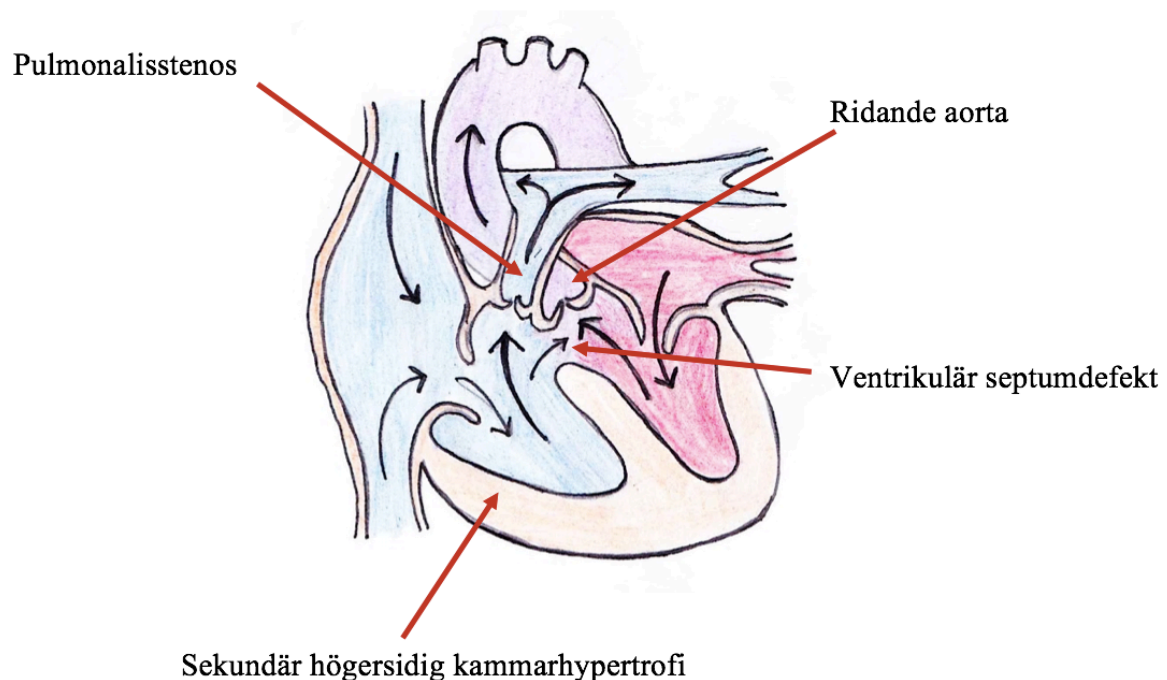
I en annan artikel diskuteras om den verkliga prevalensen av kongenitala hjärtmissbildningar, och då särskilt Fallots tetrad, kan vara högre än den rapporterade på grund av att svårt drabbade djur dör innan de har hunnit få en diagnos (Hyun & Park, 2006).

Före år 1950 finns det väldigt få detaljerade rapporter gällande hjärtsjukdom och medfödda hjärtfel hos hund. En litteraturstudie från 1971 (Patterson, 1971) visar att den rapporterade prevalensen för hjärtmissbildningar hos hund under 50- och 60-talen var kring 1 %.

FALLOTS TETRAD

Conotruncala defekter (CTD) är grupp av medfödda missbildningar som drabbar de stora artärerna och deras ventrikulära utflödesvägar i hjärtat. Till denna grupp av missbildningar räknas Fallots tetrad men också enskilda ventrikulära septumdefekter och persisterande truncus arteriosus. Tidigare studier har visat att dessa defekter är både genetiskt och embryologiskt besläktade (Werner *et al.*, 2005). Fallots tetrad kan ses hos både häst, nöt, gris, katt samt hund och människa vilket sammanfattas av (Michaëlsson & Ho, 2000).

Fallots tetrad består av fyra medfödda missbildningar i hjärtat: ventrikulär septumdefekt, ridande aorta, pulmonalisstenos och sekundär högersidig kammarhypertrofi. Se figur 4.



Figur 4. Fallots tetrad. Bild av Emma Palmér modifierad efter original av (Sadler *et al.*, 2005).

Under septumbildningen i hjärtat uppstår ett fel i endokardkuddarna i det conotruncala området (Sadler *et al.*, 2005; McGeady *et al.*, 2006; Hyttel *et al.*, 2010; Robinson & Robinson, 2016). Resultatet blir att truncus arteriosus delas av felaktigt vilket ger upphov till pulmonalisstenos samtidigt som aortan överlappar den ventrikulära skiljeväggen och de båda kamrarna. Då de conotruncala endokardkuddarna inte utvecklas som de ska ansluter de inte heller korrekt till endokardkuddarna runt AV-kanalen och en ventrikulär septumdefekt uppstår. Pulmonalisstenosen tvingar höger kammare att arbeta hårdare för att pumpa blod genom förträngningen ut i truncus pulmonalis, vilket leder till en sekundär hypertrofi av höger kammare. Syrefattigt blod shuntas över från höger till vänster kammare via septumdefekten och det ökade motståndet i truncus pulmonalis och den ridande aortan gör att syrefattigt blod kan ta sig ut i det systemiska kretsloppet.

Hos hunden resulterar missbildningarna och den följande syrebristen alltid i kliniska symptom. Symptomen uppkommer tidigt i livet, ofta redan under det första levnadsåret men varierar i grad beroende på hur allvarlig pulmonalisstenosen är (Patterson, 1971; Griffiths, 2010; Hyttel *et al.*, 2010; Robinson & Robinson, 2016). Symptom kan vara ansträngningsintolerans, cyanos (även efter mild ansträngning), utmattning, dyspné, perioder av synkope samt dålig tillväxt. Även polycytemi kan ses då hypoxemi leder till en ökad produktion av erytropoetin (Orton *et al.*, 2001; Brockman *et al.*, 2007; Hyttel *et al.*, 2010; Robinson & Robinson, 2016). Vissa hundraser verkar vara predisponerade för TOF, däribland keeshond och engelsk bulldogg (Werner *et al.*, 2005; Robinson & Robinson, 2016).

Etiologi – genetisk bakgrund

Många förslag till etiologi för TOF har lagts fram genom åren. I flera fall av TOF kan man se att det rör sig om klassisk mendelsk nedärvning då de drabbade individernas syskon och föräldrar lider av samma defekt. Detta skulle tyda på att det rör sig om autosomala, recessiva gener (Patterson *et al.*, 1993; Chehab *et al.*, 2007; Diez-Prieto *et al.*, 2009). TOF ses därtill också ofta i sporadiska, enstaka fall där det genetiska ursprunget inte är lika uppenbart, vilket antyder att det rör sig om ett mera komplext, polygenetiskt ursprung (Werner *et al.*, 2005; Calcagni *et al.*, 2006; Grunert *et al.*, 2014).

På 80-talet resonerade Helen B. Taussig kring den möjliga genetiska bakgrunden till kongenitala hjärtmissbildningar. Hennes huvudsakliga argument för en genetisk orsak grundade sig i att både fåglar och placentala däggdjur uppvisar en arvbarhet för hjärtmissbildningar. Det faktum att olika arter av däggdjur samt däggdjur och fåglar inte kan para sig och få en fertil avkomma, samt att de uppvisar många liknande missbildningar tyder antingen på ett gemensamt ursprung eller påverkan av en gemensam yttre faktor enligt Taussig. Taussigs slutsats blev att hjärtmissbildningarna har sitt gemensamma genetiska ursprung långt tillbaka i tiden, under evolutionens gång då både fåglar och däggdjur uppstod från reptilerna (Taussig, 1988). Att många av de medfödda hjärtmissbildningarna verkligen har en genetisk bakgrund bekräftas i flertalet artiklar (Werner *et al.*, 2005; Calcagni *et al.*, 2006; Hyun & Park, 2006; Chehab *et al.*, 2007; Diez-Prieto *et al.*, 2009; Lee & Hyun, 2009; Grunert *et al.*, 2014; Patil *et al.*, 2015).

En av de vanligare teorierna är att orsaken till TOF skulle vara ett autosomt recessivt anlag. Denna teori stöds bland annat i artiklar skrivna av Diez-Prieto *et al.* (2009) och Patterson *et al.* (1993). På 90-talet gjorde Patterson *et al.* (1993) ett korsningsförsök där de studerade nedärvningen av CTD hos keeshond genom att korsa och återkorsa sjuka keeshonds med friska beaglar. Studien visade att det skulle kunna röra sig om ett monogenetiskt, autosomt recessivt anlag. Dock upptäckte de att defekten skiljde sig i både frekvens och svårighetsgrad mellan avkommorna, vilket skulle kunna tyda på att det finns alleler på ett eller flera loci som modifierar uttrycket av de conotruncala defekterna.

År 2005 presenterades så en studie av Werner *et al.*, där även en av författarna till artikeln citerad i förra stycket, Donald Patterson, var med. I studien från 2005 korsade och återkorsade de igen CTD-drabbade keeshonds med friska beaglar och sedan studerades hela genomet med flera olika datorbaserade analysmetoder. Resultatet visade att alleler från tre olika loci, på tre olika kromosomer (CFA2, CFA9, CFA13) är involverade i utvecklingen av conotruncala missbildningar. Var för sig orsakar inte de här allelerna CTD, men om minst två av arvsanlagen kombineras störs den conotruncala utvecklingen. Intressant är att de CTD-kopplade regionerna på kromosomerna hos hund även är ortologer till humana kromosomregioner.

En reviewartikel skriven av Calcagni *et al.* (2006) stödjer också denna uppfattning. Artikelförfattarna granskade nedärvningen av kongenitala hjärtfel hos människa och kunde konstatera att det även där verkar röra sig om en komplex, heterogen nedärvning med interaktion mellan flera gener. Hyun och Park (2006) tar upp flera möjliga gener som på humansidan skulle kunna bidra till Fallots tetrad, bland annat Jagged-1, NKX2.5 och ZFPM2. Hur starkt kopplade dessa gener var till Fallots tetrad var dock oklart. Chebab *et al.* (2007) finner också i sin studie att Fallots tetrad i sporadiska fall kan kopplas till mutationer i generna NKX2.5, ZFPM2/FOG2 samt GATA4. Författarna lyfter fram att autosomala, recessiva gener skulle kunna vara involverade, samtidigt som de även håller med om att medfödda hjärtmissbildningar troligen har ett multifaktoriellt ursprung och att de kan uppstå till följd av interaktion mellan flera gener. 2009 genomförde Lee och Hyun en studie där de utförde en genetisk screening av ZFPM2-genen hos hundar med Fallots tetrad och jämförde med samma gen hos friska hundar; de kunde dock inte hitta någon skillnad i genuttrycket mellan friska och sjuka djur.

På humansidan har ytterligare forskning bedrivits för att utreda det exakta polygenetiska ursprunget. En undersökning från 2014 av Grunert *et al.* visar att det troligtvis rör sig om en kombination av ovanliga, enskilda mutationer/deletioner i de gener som styr apoptos och tillväxt hos både sarkomerer, neurallistceller och de celler som bygger upp utflödesvägarna och höger kammare. Genuttrycket påverkas påtagligt då de muterade generna interagerar i ett nätverk. Samma studie visar också att NOTCH1-genen är påverkad i fall med TOF (Grunert *et al.*, 2014).

Enligt Patil *et al.* (2015) uppstår conotruncala defekter då flödet av information mellan first and second heartfield störs. För att utvecklingen av hjärtat ska fortlöpa normalt krävs att denna signalering sker korrekt i både tid och rum. Flera transkriptionsfaktorer såsom NKX2.5 och GATA4 samt nätverk av gener såsom signalvägarna NOTCH och Wnt samverkar för att

hjärtats conotruncala område ska utvecklas normalt. Se tabell 3 för översikt av gener som reglerar hjärtats utveckling.

Tabell 3. Gener involverade i hjärtats utveckling

Familjer	Gener	Funktion
Hedgehog family	Sonic Hedgehog	Styr cellers differentiering, proliferation, överlevnad.
Wingless type family, Wnt	Wnt	Inhibitorisk signalering, uttrycks från neuralröret, förhindrar att hjärtanlag bildas på fel ställe i embryot.
Bone morphogenetic protein, BMP Fibroblast growth factor, Fgf	BMP, Fgf	Tillväxtfaktorer som uppregleras i endodermet och det splanchniska mesodermet, samtidigt som en annan tillväxtfaktor, Wnt, inhiberas. BMP och Fgf styr differentieringen av de hemangiogenetiska cellöarna.
Homeobox (Hox) genes	NKX2.5	Central transkriptionsfaktor, initierar bildandet av hjärtat, uppregleras av Fgf och BMP.
GATA family	GATA4	Transkriptionsfaktor, uppregleras av NKX2.5. Uppreglerar i sin tur uttrycket av specifika proteiner i hjärtat (actin och α -myosin). Initierar bildandet av hjärtat.
FOG family	ZFPM2/FOG2	Modulerar uttrycket av transkriptionsfaktorn GATA, involverad i looping och septumbildning i hjärtat.
NOTCH pathway genes	NOTCH1, NOTCH2, Jagged-1	Notch-signalering: medierar migration av neurallisteceller, nödvändigt för att utflödesvägarna i hjärtat ska bildas normalt. Jagged-1: suppression av cardiomyogenes.

(Sadler *et al.*, 2005; Calcagni *et al.*, 2006; Hyun & Park, 2006; McGeady *et al.*, 2006; Chehab *et al.*, 2007; Lee & Hyun, 2009; Hyttel *et al.*, 2010; Grunert *et al.*, 2014; Sylva *et al.*, 2014; Patil *et al.*, 2015; Robinson & Robinson, 2016)

Hos eukaryota celler kopieras till en början hela DNA-sekvensen i cellkärnan, inklusive både proteinkodande exoner och icke-kodande introner. Under transkriptionen av DNA till RNA sker en process kallad splitsning (splicing). Vid splitsningen klipps introner bort och exoner sammanfogas, det här kan ske på olika sätt vilket kallas alternativ splitsning. Resultatet blir att flera olika isoformer av proteiner kan kodas från samma gen. RNA-splitsningen utförs av spliceosomen som består av snRNA (small nuclear RNA) tillsammans med proteiner (Alberts, 2009). snRNA:t mognar och modifieras biokemiskt i en process som styrs av en annan typ av RNA, kallat scaRNA (small cajal body-specific RNA). Sker inte den här modifieringen av snRNA:t kommer inte spliceosomen att kunna fungera normalt. Alternativ splitsning är en viktig process som reglerar hjärtats utveckling hos däggdjur. Patil *et al.* (2015) observerade i sin studie att ett stort antal gener (hos barn med TOF) hade signifikanta skillnader i

splitsningsmönster och uttrycket av isoforma proteiner (jämfört med friska barn). Wnt, NOTCH, Sonic Hedgehog och BMP är gener som har grundläggande funktion i regleringen av hjärtats utveckling och i studien sågs att hälften av dessa gener var alternativt splitsade i höger kammare hos barn drabbade av TOF.

Diagnostik

För fosterdiagnostik på hund anses ultraljud vara en säker metod som föredras vid bedömning av fostrens livsduglighet. Det finns tre typer av ultraljuddiagnostik beskrivna för användning på hund: A-mode, Doppler och B-mode (Root Kustritz, 2005).

På humansidan är TOF ett av de vanligaste hjärtfelen som upptäcks redan i livmodern. Med hjälp av ekokardiografi där ultraljud/Doppler används, kan blodflöde, lungartärens storlek och förhållandet/ration mellan de stora kärlens diameter studeras för att konstatera TOF (Hornberger *et al.*, 1995). Hos människa uppges att korrekt prenatal diagnos för conotruncala defekter och TOF ställs (med hjälp av ekokardiografi/ultraljud/Doppler) i 77 % av fallen (Tometzki *et al.*, 1999). För hund har inga artiklar gällande prenatal diagnos av TOF och conotruncala defekter hittats.

Efter födelsen finns flera metoder för att diagnosticera conotruncala defekter och TOF hos hund (Stickle & Anderson, 1987; Collins *et al.*, 2006; Fukushima *et al.*, 2013). Möjliga metoder för att diagnosticera TOF är röntgen och osektiv angiografi, vilket inte heller kräver avancerad utrustning. Vid den osektiva angiografen ges en snabb bolusdos med kontrastmedium till patienten, därefter tas en serie röntgenbilder. Detta är en bra metod för att påvisa TOF, då röntgenbilderna visar samtidig fyllnad av aorta och truncus pulmonalis utan att kontrastmedel kan ses i vänster kammare. För att bestämma storlek och allvarlighetsgrad på defekterna krävs selektiv angiografi och hjärkateterisering (Stickle & Anderson, 1987).

Vid röntgen utan kontrastmedium kan högersidig hjärtförstoring ses utan samtidig förändring av vänstersidan, apex är förskjuten åt vänster och hjärtat har en för defekten karaktäristisk stövelform vilket orsakas av den sekundära kammarhypertrofin. Kranialt kan ses att hjärtat är bredare än normalt på grund av överridande aorta. Kärlen i lungorna är färre och mindre än normalt, orsaken är att blod shuntas från höger till vänster kammare vilket ger hypoperfusion av lungorna (Stickle & Anderson, 1987; Collins *et al.*, 2006).

Även ekokardiografi/ultraljud/Doppler kan användas för att påvisa ventrikulär septumdefekt, pulmonalisstenos och ridande aorta (Collins *et al.*, 2006; Fukushima *et al.*, 2013).

Behandling/kirurgi

Det finns flera behandlingar för att både lindra symptom och korrigera TOF hos hund. Indikationer för kirurgiska ingrepp inkluderar progressiv polycytemi och perioder av synkope. För att helt korrigera TOF krävs större operationer under exempelvis hjärt-lung-bypass (Griffiths, 2010). Detta utförs dock inte rutinmässigt på hund eftersom operationerna är både riskfyllda för hundarna och kostsamma för ägarna (Brockman *et al.*, 2007).

Flera olika tekniker kan användas för att kirurgiskt åtgärda TOF. Teknikerna skiljer sig något men målet är att sluta den ventrikulära septumdefekten, korrigera den ridande aortan samt

åtgärda pulmonalisstenosen genom att vidga utflödesvägen på höger sida (Orton *et al.*, 2001; Fukushima *et al.*, 2013). Pulmonalisstenosen kan även åtgärdas genom kateterbaserad ballongdilatation, vilket är en mindre invasiv åtgärd (Oguchi *et al.*, 1999; Griffiths, 2010).

För att lindra symptom hos hunden är det främsta målet att öka blodflödet till lungorna, vilket kan uppnås genom en extrakardiell shunt som leder blodet från systemkretsloppet till lungkretsloppet. Flera tekniker finns för detta, men ofta föredras en Blalock-Taussig shunt (Brockman *et al.*, 2007; Griffiths, 2010). För att lindra symptomen kan även behandling med läkemedel såsom β -blockerare samt syrgas vara aktuellt (Brockman *et al.*, 2007).

DISKUSSION

Den egentliga prevalensen för kongenitala hjärtfel hos hund är svår att bestämma då siffrorna skiljer sig mycket mellan olika rapporter. Anledningarna är flera, det är möjligt att prevalensen har ändrats under åren men det kan också bero på skillnader i studiepopulationer. I en artikel skriven av Schrope (2015) var prevalensen lägre än tidigare. Artikelförfattaren resonerade kring att resultatet i studien skulle kunna bero på att prevalensen faktiskt har blivit lägre men lade också fram en teori om att bristen på renrasiga hundar i studien gav en lägre prevalens. Schrope diskuterade också kring problematiken med att hitta en representativ studiepopulation, då urval från en klinik eller djursjukhus kan trappa upp den egentliga prevalensen. Kanske är det också så att svårt drabbade och obehandlade hundar dör innan de har hunnit få en diagnos vilket skulle leda till att den verkliga prevalensen är högre än den rapporterade (Hyun & Park, 2006).

Personligen funderar jag kring det faktum att valpar som är dödfödda eller dör tidigt skulle kunna lida av TOF. Om dessa valpar inte diagnosticeras/obdueras får det två möjliga konsekvenser. Den ena är att det finns ett stort mörkertal och att prevalensen av TOF är högre än vad som rapporteras. Den andra är att om orsaken till TOF är genetisk, vilket är troligt, innebär det att om de hundar som bär på generna fortsätter att användas i avel så förs anlagen vidare och fler hundar kommer att drabbas av sjukdomen.

Många förslag till bakomliggande orsak för TOF har lagts fram genom åren men samtliga artiklar som presenterats i det här arbetet lyfter fram att orsaken är genetisk. Den exakta genetiska orsaken verkar dock ännu ej ha hittats och ingen av artiklarna i det här arbetet lyckas ge ett fullständigt svar på den frågan.

En teori är att det rör sig om autosomala, recessiva anlag och klassisk mendelsk nedärvning vilket stärks av en tydlig arvbarhet där samma defekter kan ses hos både föräldrar och avkommor (Patterson *et al.*, 1993; Chehab *et al.*, 2007; Diez-Prieto *et al.*, 2009). Flera av artiklarna uppmärksammar dock att TOF ofta ses i sporadiska, enstaka fall där det genetiska ursprunget inte är lika uppenbart och där defekterna skiljer sig åt i både frekvens och svårighetsgrad mellan avkommorna. Det här skulle antyda att det istället rör sig om ett mera komplext, polygenetiskt ursprung där interaktion sker mellan flera olika gener. Denna teori verkar vara den allmänt vedertagna uppfattningen idag (Patterson *et al.*, 1993; Werner *et al.*, 2005; Calcagni *et al.*, 2006; Grunert *et al.*, 2014). Exakt vilka loci/alleler/gener som anses vara inblandade skiljer sig mellan studierna och det verkar också skilja sig mellan människa

och hund. En studie visade att det troligen är alleler från tre olika loci, på tre olika kromosomer som samverkar i utvecklingen av CTD hos hund. Intressant är att det krävs minst två av de här allelerna för att orsaka CTD hos hund och att samma CTD-kopplade kromosomregioner även återfinns på humana kromosomer (Werner *et al.*, 2005). Forskning på humansidan har föreslagit flera specifika gener involverade i regleringen av hjärtats utveckling som del i orsaken (Calcagni *et al.*, 2006; Hyun & Park, 2006; Chehab *et al.*, 2007; Grunert *et al.*, 2014). Två nyare artiklar visar att de här generna kan påverkas på olika sätt. I den ena artikeln framhåller artikelförfattarna att det rör sig om enskilda mutationer/deletioner i de gener som styr apoptos och tillväxt hos neurallistceller och de celler som bygger upp utflödesvägarna och höger kammare (Grunert *et al.*, 2014). I den andra artikeln anser författarna att alternativ splitsning är orsaken, fungerar inte den alternativa splitsningen regleras inte heller hjärtats utveckling korrekt (Patil *et al.*, 2015).

Från materialet som inkluderas i detta arbete är det svårt att dra några exakta slutsatser om etiologin till Fallots tetrad, teorierna är många och till viss del går åsikterna isär. Att ursprunget är polygenetiskt verkar dock mest troligt men ytterligare forskning behövs inom området. Det hade varit intressant att se mera forskning där gener hos hund och människa jämförs, då TOF förekommer hos båda arter och det i en artikel (Werner *et al.*, 2005) visas att den kromosomregion som tros orsaka CTD hos hund även återfinns hos människa.

Hos människa diagnosticeras TOF med stor säkerhet och med enkla tekniker redan i livmodern (Tometzki *et al.*, 1999). Inga artiklar gällande prenatal diagnos av TOF på hund kunde hittas då litteratursökningen till det här arbetet gjordes. Detta tolkar jag som att det mycket sällan eller inte alls är möjligt att ställa prenatal diagnos av Fallots tetrad hos hund. Vad anledningarna är kan jag bara spekulera kring. Det är möjligt att det stora antalet små foster gör det svårt att tolka ultraljudsresultaten, på grund av den ringa storleken på fostrens hjärtan samt att sikten kan vara skyddad då valparna överlappar varandra. Det kan också vara så att proceduren inte utförs därför att resultaten av undersökningen inte skulle ändra utfallet och därmed inte motivera kostnaden. Om TOF skulle upptäckas på en enskild eller några få valpar skulle man troligtvis ändå inte abortera hela kullen utan låta dräktigheten fortlöpa. För att diagnosticera TOF på hundar efter födelsen finns det flera metoder (Stickle & Anderson, 1987; Collins *et al.*, 2006; Fukushima *et al.*, 2013).

Slutligen kan konstateras att forskning pågår på både human- och hundsidan för att utreda de exakta genetiska orsakerna bakom Fallots tetrad och andra conotruncala defekter. Det kan också konstateras att det för människa finns välutvecklade metoder för att diagnosticera TOF tidigt under embryonalutvecklingen men att liknande diagnostik i dagsläget saknas för hund. Det skulle vara önskvärt att enkla och säkra diagnostiska metoder utvecklades även för hund, då det är viktigt att diagnos kan ställas. Dels för att kunna ge hundarna passande vård men också för att kunna ge djurägarna en rättvisande prognos för deras husdjur. Det också viktigt för att motverka att drabbade hundar och hundar som bär på generna används/fortsätter att användas i avel.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Alberts, B. (Ed) (2009). *Essential Cell Biology*. 3rd ed. New York: Garland Science. ISBN 978-0-8153-4129-1. Ch 7.
- Brockman, D. J., Holt, D. E., Gaynor, J. W. & Theman, T. E. (2007). Long-term palliation of tetralogy of Fallot in dogs by use of a modified Blalock-Taussig shunt. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(5), pp 721–726.
- Calcagni, G., Digilio, M. C., Sarkozy, A., Dallapiccola, B. & Marino, B. (2006). Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, 166(2), pp 111–116.
- Chehab, G., Chedid, P., Saliba, Z. & Bouvagnet, P. (2007). Congenital cardiac disease and inbreeding: specific defects escape higher risk due to parental consanguinity. *Cardiology in the Young*, 17(04), p 414.
- Collins, C. L., Rose, P. L. & Côté, E. (2006). What Is Your Diagnosis? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(5), pp 675–676.
- Diez-Prieto, I., García-Rodríguez, B., Ríos-Granja, A., Cano-Rábano, M., Peña-Penabad, M. & García, C. P. (2009). Cardiac conotruncal malformations in a family of beagle dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50(11), pp 597–603.
- Evans, H. E. (1993). Prenatal Development. In: Miller, M. E. & Evans, H. E. (Eds) *Miller's anatomy of the dog*. 3rd ed., pp 32–97. Philadelphia: W.B. Saunders. ISBN 978-0-7216-3200-1.
- Fukushima, R., Yoshiyuki, R., Machida, N., Matsumoto, H., Kim, S., Hamabe, L., Huai-Che, H., Fukayama, T., Suzuki, S., Aytemiz, D. & others (2013). Extreme tetralogy of Fallot in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75(8), pp 1111–1114.
- Griffiths, L. G. (2010). Surgery for Cardiac Disease in Small Animals: Current Techniques. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(4), pp 605–622.
- Grunert, M., Dorn, C., Schueler, M., Dunkel, I., Schlesinger, J., Mebus, S., Alexi-Meskishvili, V., Perrot, A., Wassilew, K., Timmermann, B., Hetzer, R., Berger, F. & Sperling, S. R. (2014). Rare and private variations in neural crest, apoptosis and sarcomere genes define the polygenic background of isolated Tetralogy of Fallot. *Human Molecular Genetics*, 23(12), pp 3115–3128.
- Hornberger, L. K., Sanders, S. P., Sahn, D. J., Rice, M. J., Spevak, P. J., Benacerraf, B. R., McDonald, R. W. & Colan, S. D. (1995). In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *Journal of the American College of Cardiology*, 25(3), pp 739–745.
- Hyttel, P., Sinowatz, F., Vejlsted, M. & Betteridge, K. (2010). *Essentials of Domestic Animal Embryology*. Edinburgh ; New York: Saunders/Elsevier. ISBN 978-0-7020-2899-1. Ch 2, 12, 19.
- Hyun, C. & Park, I.-C. (2006). Congenital heart diseases in small animals: Part II. Potential genetic aetiologies based on human genetic studies. *The Veterinary Journal*, 171(2), pp 256–262.
- Lee, J.-S. & Hyun, C. (2009). Genetic screening of the canine zinc finger protein multitype 2 (c ZFPM2) gene in dogs with tetralogy of Fallot (TOF). *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 126(4), pp 304–310.
- McGeady, T. A., Quinn, P. J., FitzPatrick, E. S. & Ryan, M. T. (Eds) (2006). *Veterinary embryology*. Oxford ; Ames, Iowa: Blackwell Pub. ISBN 978-1-4051-1147-8. Ch 11.
- Michaëlsson, M. & Ho, S. Y. (2000). *Congenital heart malformations in mammals: an illustrated text*.

London: Imperial College Press. ISBN 978-1-86094-158-0.

- Oguchi, Y., Matsumoto, H., Masuda, Y., Takashima, H., Takashima, K. & Yamane, Y. (1999). Balloon dilation of right ventricular outflow tract in a dog with tetralogy of Fallot. *Journal of veterinary medical science*, 61(9), pp 1067–1069.
- Orton, E. C., Mama, K., Hellyer, P. & Hackett, T. B. (2001). Open surgical repair of tetralogy of Fallot in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(8), pp 1089–1093.
- Patil, P., Kibiryeva, N., Uechi, T., Marshall, J., O'Brien, J. E., Artman, M., Kenmochi, N. & Bittel, D. C. (2015). scaRNAs regulate splicing and vertebrate heart development. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(8), pp 1619–1629.
- Patterson, D. F. (1971). Canine congenital heart disease: epidemiology and etiological hypotheses. *Journal of Small Animal Practice*, 12(5), pp 263–287.
- Patterson, D. F., Pexieder, T., Schnarr, W. R., Navratil, T. & Alaili, R. (1993). A single major-gene defect underlying cardiac conotruncal malformations interferes with myocardial growth during embryonic development: studies in the CTD line of keeshond dogs. *American Journal of Human Genetics*, 52(2), pp 388–397.
- Pretzer, S. D. (2008). Canine embryonic and fetal development: A review. *Theriogenology*, 70(3), pp 300–303.
- Robinson, W. F. & Robinson, N. A. (2016). Cardiovascular System I. In: Maxie, M. G. (Ed) *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals*. Sixth edition., pp 14–23. St. Louis, Missouri: Elsevier. ISBN 978-0-7020-5322-1.
- Root Kustritz, M. V. (2005). Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology*, 64(3), pp 755–765.
- Sadler, T. W., Langman, J. & Sadler, T. W. (2005). *Langman's essential medical embryology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-0-7817-5571-9. Ch 5.
- Schrope, D. P. (2015). Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(3), pp 192–202.
- Stickle, R. L. & Anderson, L. K. (1987). Diagnosis of common congenital heart anomalies in the dog using survey and nonselective contrast radiography. *Veterinary Radiology*, 28(1), pp 6–12.
- Sunnegårdh, J. *Handläggning vid de vanligaste medfödda hjärtfelen, hjärt-/hjärt- lungtransplantation samt rytmrubbningar*. [online] (2010-05-05) (Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus). Available from: <https://www.skane.se/Upload/Webbplatser/CSK/Barnklin/Barnhjärtmote2011/Handlaggning%20medfodda%20hjärtfel.pdf>. [Accessed 2016-03-14].
- Sylva, M., van den Hoff, M. J. B. & Moorman, A. F. M. (2014). Development of the human heart. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(6), pp 1347–1371.
- Taussig, H. B. (1988). Evolutionary origin of cardiac malformations. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(4), pp 1079–1086.
- Tidholm, A. (1997). Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 38(3), pp 94–98.
- Tometzki, A. J., Suda, K., Kohl, T., Kovalchin, J. P. & Silverman, N. H. (1999). Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *Journal of the American College of Cardiology*, 33(6), pp 1696–1701.

Werner, P., Raducha, M. G., Prociuk, U., Ostrander, E. A., Spielman, R. S., Kirkness, E. F., Patterson, D. F. & Henthorn, P. S. (2005). The keeshond defect in cardiac conotruncal development is oligogenic1. *Human Genetics*, 116(5), pp 368–377.